

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000739

International filing date: 29 March 2005 (29.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0411201
Filing date: 21 October 2004 (21.10.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 August 2005 (12.08.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 18 JUIL. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87
0.15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0) 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

REMISSION DES PIÈCES
DATE

LIEU **21 OCT 2004**
N° D'ENREGISTREMENT **75 INPI PARIS 34 SP**
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI **0411201**
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE
PAR L'INPI **21 OCT. 2004**

Vos références pour ce dossier
(facultatif) **241775 D22113 ISM**

Confirmation d'un dépôt par télécopie

N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Demande de brevet

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de certificat d'utilité

Demande divisionnaire

Demande de brevet initiale

ou demande de certificat d'utilité initiale

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

N° _____ Date _____

Date _____

N° _____ Date _____

Date _____

N° _____ Date _____

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

COMPLEXE COMPRENNANT DU PROXICAM, UNE CYCLODEXTRINE ET DE L'ARGININE

**4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation **FRANCE**

Date **01 04 2004** N° **0403450**

Pays ou organisation

Date _____ N° _____

Pays ou organisation

Date _____ N° _____

S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

Personne morale Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Prénoms

SOCIETE ANONYME

Forme juridique

32611850200060

N° SIREN

**45 place Abel Gance, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT,
FRANCE**

Code APE-NAF

**FRANCE
Française**

Domicile

Rue

N° de télécopie (facultatif)

ou

Code postal et ville

siège

Pays

Nationalité

S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »

N° de téléphone (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 191203

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 2/2

BR2

Réervé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

LIEU **21 OCT 2004**

75 INPI PARIS 34 SP

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0411201

DB 540 W / 191203

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

241775 D22113ISM

Cabinet REGIMBEAU

Nationalité

N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel

Rue

20, rue de Chazelles

Adresse

Code postal et ville

75847 PARIS CEDEX 17

Pays

N° de téléphone (*facultatif*)

01 44 29 35 00

N° de télécopie (*facultatif*)

01 44 29 35 99

Adresse électronique (*facultatif*)

info@regimbeau.fr

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques

Oui

Non : **Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)**

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat ou établissement différé

Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)

9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

Uniquement pour les personnes physiques

Requise pour la première fois pour cette invention (*joindre un avis de non-imposition*)

Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (*joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence*) **AG**

10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS

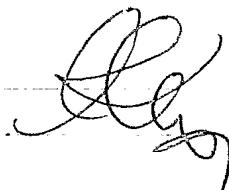
Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**


92-1234
Christian
TEXIER

**VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI**



La présente invention concerne des complexes de
5 piroxicam, de cyclodextrine et d'arginine, de tels complexes présentant une solubilité considérablement accrue, et leur procédé d'obtention par la technologie des fluides denses sous pression, en particulier celle du CO₂.

10

Les nouvelles molécules pharmaceutiques, à forte valeur ajoutée, sont dans 40% des cas insolubles ou peu solubles dans l'eau, ce qui nuit à leur biodisponibilité. L'augmentation de la surface spécifique des poudres permet d'améliorer leur vitesse de dissolution.

Or la biodisponibilité de principes actifs peut être considérablement augmentée si leur vitesse de dissolution est améliorée.

20

La présente invention concerne un complexe comprenant du piroxicam, une cyclodextrine et de l'arginine caractérisé en ce que le taux de solubilisation du piroxicam contenue dans une solution à 4 g/l dans l'eau, 25 mesuré à 37°C après entre 5 et 120 minutes d'agitation est supérieure à 90%, avantageusement supérieure à 95%, de façon avantageuse égale à 99%.

Par « cyclodextrines », on entend au sens de la présente 30 invention les cyclodextrines, les cyclodextrines modifiées et leurs mélanges. De façon avantageuse, il s'agit de la β-cyclodextrine, de la méthyle-β-

cyclodextrine, de la γ -cyclodextrine ou de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine. Avantageusement, il s'agit de la β -cyclodextrine.

5 Dans le cadre de la présente invention, on entend par « taux de solubilisation » le pourcentage de piroxicam solubilisé après 5 à 120 minutes d'agitation à 37°C d'un mélange d'eau et de piroxicam. On utilisera usuellement pour mesurer ce taux un mélange à 4g/l de piroxicam dans
10 l'eau. Cette solubilisation peut être mesurée par un test de solubilisation tel qu'indiqué ci-dessous.

TEST DE SOLUBILISATION DU PIROXICAM.

15 Protocole opératoire :

Le dosage du Piroxicam dans la solution de dissolution est réalisé par HPLC :

Appareillage utilisé :

20

Système HPLC WATERS :

- Module de séparation 2695,
- Détecteur UV 2487.

25 Conditions chromatographiques :

Colonne : WATERS X-Terra MS C18 250x4,6 mm.

Phase mobile : Voie A

60 % Tampon pH=3.5 KH_2PO_4 6,81 g/l ajusté au pH avec
30 H_3PO_4 dilué R,
40 % acetonitrile.

Débit : 1 ml / min

Longueur d'onde détecteur: 230 nm

Sensibilité du détecteur : 2 AUFS

Volume injecté : 20 µl

5 Température du four : 40°C

Temps d'analyse : 12 minutes

Préparation des solutions témoins:

10 Solution témoin : SM : Introduire 50 mg de Piroxicam témoin dans une fiole de 100 ml. Dissoudre avec 20 ml de diméthylformamide et compléter au volume avec du méthanol.

Gamme :

15 T1 : Dilution au 1/20^{ème} de T3 dans 40 acetonitrile / 60 eau.

T2 : Dilution au 1/10^{ème} de T3 dans 40 acetonitrile / 60 eau.

T3 : Dilution au 1/100^{ème} de SM dans 40 acetonitrile / 60 eau.

20 T4 : Dilution au 1/50^{ème} de SM dans 40 acetonitrile / 60 eau.

T5 : Dilution au 1/20^{ème} de SM dans 40 acetonitrile / 60 eau.

25

Conditions opératoires des cinétiques de dissolution à 4 g/L:

Réalisation de l'essai :

30 Conditions opératoires :

Dans un erlen-meyer de 100 ml, introduire une prise d'essai équivalente à 200 mg de Piroxicam. Ajouter 50 ml d'eau. Mettre sous agitation magnétique à 400 tours par minutes, dans un bain thermostaté à 37°C +/- 2°C.

- 5 Effectuer un prélèvement de 2 ml sous agitation magnétique à 5, 30, 60, 120 minutes. Filtrer les prélèvements sur filtre polypropylène 0,45µm Gelman GHP Acrodisc. La solution doit être limpide. Diluer le prélèvement au 1/200^{eme} dans la phase mobile.

10

Méthodologie, expression des résultats :

Injecter 20 µl de chaque solution témoin.

- Effectuer une régression linéaire des surfaces des pics
15 de Piroxicam par rapport aux concentrations. Le coefficient de corrélation doit être supérieur à 0,995.

Injecter 20 µl des solutions à examiner.

- Mesurer l'aire du pic de Piroxicam dans chaque solution
20 à examiner.

En déduire la concentration X en µg/ml d'après la droite de régression des témoins.

- Calculer la concentration en µg par ml de Piroxicam solubilisé en multipliant par l'inverse de la dilution
25 réalisée (i.e. : 200).

Le taux de solubilisation du piroxicam est calculé en divisant la concentration de piroxicam solubilisé par la concentration de piroxicam totale de la solution de départ.

30

Les complexes piroxicam, cyclodextrine et l'arginine selon la présente invention sont susceptibles d'être obtenus par le procédé tel que décrit ci-après.

- 5 Un procédé de préparation d'un complexe selon la présente invention comprend les étapes successives suivantes :
- a) mise en contact du piroxicam avec une cyclodextrine et l'arginine,
 - 10 b) mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact, en mode statique, d'un fluide dense sous pression avec le mélange obtenue à l'étape (a) en présence d'un ou plusieurs agents de diffusion,
 - 15 c) récupération du complexe piroxicam-cyclodextrine-arginine ainsi formé.

L'étape (b) de diffusion moléculaire en mode statique appelée étape de maturation, consiste essentiellement en une phase de diffusion moléculaire en milieu dense sous pression, et notamment supercritique, permettant d'inclure le piroxicam dans les cyclodextrines. L'objectif recherché au cours de cette phase de diffusion est de former des complexes d'inclusion entre le piroxicam, la cyclodextrine et l'arginine. Le complexe ainsi formé associe de manière non-covalente le piroxicam, la cyclodextrine et l'arginine. L'arginine qui sert d'agent d'interaction interagit selon deux hypothèses plausibles : interactions fortes avec le piroxicam inclus dans la cyclodextrine et/ou interactions fortes avec le complexe formé.

La présence de l'arginine permet d'améliorer principalement les propriétés de dissolution du complexe dans les liquides biologiques, et notamment l'eau et éventuellement d'augmenter le taux d'inclusion du 5 piroxicam dans la cyclodextrine.

L'amélioration des propriétés physico-chimiques, notamment en terme de dissolution du système formé peut avoir pour origine

- Une interaction non covalente de l'arginine avec le 10 piroxicam, la cyclodextrine ou les deux (complexation, salification...).

- Une variation locale du pH du milieu de dissolution
- L'obtention d'un système présentant un eutectique
- Une modification de l'interface entre le système et 15 son milieu de dissolution (effet surfactant, changement granulométrie).

Par «fluide dense sous pression», on entend au sens de la présente invention tout fluide utilisé à une 20 température ou une pression supérieure à leur valeur critique. Avantageusement il s'agit du CO₂ pur ou en mélange avec un solvant organique classiquement utilisé par l'homme du métier.

25 Par « agent de diffusion », on entend au sens de la présente invention n'importe quel solvant favorisant une interaction du piroxicam et des cyclodextrines.

Avantageusement, cet agent de diffusion est choisi dans le groupe constitué par les alcools, les cétones, les 30 éthers, les esters et l'eau avec ou sans agent surfactant et leurs mélanges. De façon encore plus avantageuse, il s'agit de l'eau.

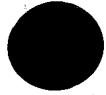
Par « mode statique » on entend au sens de la présente invention une réaction ou un procédé dans lequel tous les réactifs sont mis simultanément en présence et où on 5 laisse la réaction se dérouler. Par exemple, dans l'étape (b) de la présente invention, on met dans un autoclave le piroxicam, l'eau, l'arginine et du CO₂ supercritique et on laisse réagir pendant plusieurs heures. La masse de produit n'évolue pas durant la 10 réaction. A l'inverse, en mode dynamique, les réactifs sont apportés au fur et à mesure de l'évolution de la réaction ou de la production. Souvent dans le cadre d'un mode dynamique, il y a circulation d'un fluide. La masse de produit évolue durant la production.

15

De façon avantageuse, l'étape (b) de diffusion moléculaire du procédé selon la présente invention est réalisée sous agitation.

20 Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, lors de l'étape (a) le piroxicam, l'arginine et les cyclodextrines sont introduits sous forme solide ou liquide dans un récipient dans lequel est injecté le fluide dense sous pression et l'agent de diffusion dans 25 des proportions judicieusement choisies. Les conditions de pression et de température ainsi que la durée du traitement sont définies, par toute méthode appropriée.

La ratio molaire piroxicam/cyclodextrine/arginine pourra 30 être choisi de manière à assurer la meilleure inclusion du piroxicam au sein des cyclodextrines. Ainsi avantageusement la ratio molaire piroxicam/cyclodextrine



est compris entre 1/1 et 1/10, avantageusement entre 1/1 et 1/5, de façon avantageuse 1/2,5. De même avantageusement le ratio molaire piroxicam/arginine est compris entre 1/1 et 1/3, avantageusement 1/1.

5

L'agent de diffusion peut être ajouté en continu ou en discontinu dans une quantité comprise entre 1 et 50% en masse par rapport à la masse totale du mélange, avantageusement entre 20 et 25% en masse par rapport à 10 la masse totale du mélange.

Le temps nécessaire à la diffusion moléculaire de l'étape (b) est déterminé par toute méthode appropriée. Cette étape (b) peut être réitérée autant de fois que 15 souhaitée pour obtenir une vitesse de dissolution satisfaisante. Avantageusement, l'étape (b) dure entre environ 2 et 16 heures, avantageusement 1 heure.

Les conditions de pression et de température de l'étape 20 (b) sont choisies de façon à favoriser la diffusion moléculaire. Avantageusement la pression du fluide supercritique est comprise entre 5 MPa et 40 MPa, avantageusement 15MPa et la température entre 0 et 120°C, avantageusement 100°C.

25

Avantageusement l'étape (b) du procédé selon la présente invention est mise en œuvre dans un réacteur fermé, en particulier un autoclave.

30 Le procédé peut être mis en œuvre en batch ou en continu. De façon avantageuse le procédé selon la présente invention est réalisé en batch.

Avantageusement, l'étape (b) du procédé est mis en œuvre dans un réacteur fermé éventuellement agité, alimenté par le fluide dense et le piroxicam et le cas échant, en 5 continu.

La mise en œuvre de l'étape de diffusion moléculaire en milieu dense sous pression en présence d'un agent de diffusion permet une forte interaction des particules de 10 piroxicam avec les cyclodextrines, ce qui favorise la dissolution en milieu aqueux.

La présente invention concerne en outre une composition pharmaceutique comprenant un complexe selon la présente 15 invention, et éventuellement un excipient pharmaceutiquement acceptable.

La présente invention concerne également un complexe selon la présente invention ou une composition pharmaceutique selon la présente invention en tant que 20 médicament, avantageusement ayant une action anti-inflammatoire et avantageusement destiné à traiter les rhumatismes inflammatoires, la polyarthrite, l'arthrose, les tendinites ou les affections post-25 traumatiques de l'appareil locomoteur.

L'exemple suivant, donné à titre indicatif a été réalisé avec le piroxicam, la bêta cyclodextrine a été utilisée, l'eau comme agent de diffusion et l'arginine comme agent 30 d'interaction.

Exemple 1: complexes Piroxicam, β -cyclodextrine, arginine

43 gramme de piroxicam, 384 gramme de β -cyclodextrine et
 5 25 gramme d'arginine sont introduits dans un réacteur,
 ainsi que 61 grammes d'agent de diffusion (eau). Le
 dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le
 réacteur sous une pression de 15 MPa et sous une
 température de 100°C. L'ensemble est maintenu dans ces
 10 conditions opératoires pendant une durée d'une heure.

Sur les complexes obtenus, sont mesurés la cinétique de
 dissolution et le taux de solubilisation comme indiqué
 ci-dessus dans le « TEST DE SOLUBILISATION DU
 PIROXICAM ». Les résultats sont rassemblés dans le
 15 Tableau 1 ci-après.

Temps (minutes)	Concentration en piroxicam (μ g/ml)	Taux de solubilisation (%)
5	3863	96,6
30	3854	96,4
60	3941	98,5
120	3962	99

REVENDICATIONS

1. Complexe comprenant du piroxicam, une cyclodextrine
5 et l'arginine caractérisé en ce que le taux de solubilisation du piroxicam contenue dans une solution à 4 g/l dans l'eau, mesuré à 37°C après entre 5 et 120 minutes d'agitation est supérieure à 90%, avantageusement supérieure à 95%, de façon avantageuse
10 égale à 99%.
2. Complexe selon la revendication 1 caractérisé en ce que la cyclodextrine est une bêta-cyclodextrine.
- 15 3. Procédé de préparation d'un complexe selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
 - a) mise en contact du piroxicam avec une cyclodextrine et l'arginine,
20
 - b) mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact, en mode statique, d'un fluide dense sous pression avec le mélange obtenue à l'étape (a) en présence d'un ou plusieurs agents de diffusion,
25
 - c) récupération du complexe piroxicam-cyclodextrine-arginine ainsi formé.
- 30 4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le fluide dense sous pression est le dioxyde de carbone.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 ou 4 caractérisé en ce que l'agent de diffusion est choisi dans le groupe constitué par les alcools, les cétones, les éthers, les esters et l'eau avec ou sans 5 agent surfactant et leurs mélanges, avantageusement de l'eau.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5 caractérisé en ce que l'étape (b) de diffusion 10 moléculaire est réalisée avec agitation.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 6 caractérisé en ce que l'agent de diffusion est ajouté en continu ou en discontinu dans une quantité comprise 15 entre 1 et 50% en masse par rapport à la masse totale du mélange, de préférence entre 10 et 25% en masse par rapport à la masse totale du mélange.

8. Composition pharmaceutique comprenant un complexe 20 selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, et éventuellement un excipient pharmaceutiquement acceptable.

9. Complexe selon l'une quelconque des revendications 1 25 ou 2 ou composition pharmaceutique selon la revendication 8 en tant que médicament, avantageusement ayant une action anti-inflammatoire et avantageusement destiné à traiter les rhumatismes inflammatoires, la polyarthrite, l'arthrose, les tendinites ou les 30 affections post-traumatiques de l'appareil locomoteur.



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

N° Indigo 0 825 83 85 87
0.15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

reçue le 20/01/05

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235*03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.../1.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103



Vos références pour ce dossier (facultatif)	241775 D22113 ISM																																														
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0411201																																														
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)																																															
COMPLEXE COMPRENANT DU PIROXICAM, UNE CYCLODEXTRINE ET DE L'ARGININE																																															
LE(S) DEMANDEUR(S) :																																															
PIERRE FABRE MEDICAMENT : 45, place Abel Gance - 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FRANCE																																															
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :																																															
<table border="1"> <tr> <td>1 Nom</td> <td colspan="2">FREISS</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Bernard</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>178, Chemin de la Fosse</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>81100 CASTRES - FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td>2 Nom</td> <td colspan="2">MARCIACQ</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Florence</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>Lagrelle</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>81600 BRENS - FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> <tr> <td>3 Nom</td> <td colspan="2">LOCHARD</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Hubert</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>23, rue Marcel Pagnol</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>81000 ALBI - FRANCE</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance (facultatif)</td> </tr> </table>			1 Nom	FREISS		Prénoms	Bernard		Adresse	Rue	178, Chemin de la Fosse		Code postal et ville	81100 CASTRES - FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)			2 Nom	MARCIACQ		Prénoms	Florence		Adresse	Rue	Lagrelle		Code postal et ville	81600 BRENS - FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)			3 Nom	LOCHARD		Prénoms	Hubert		Adresse	Rue	23, rue Marcel Pagnol		Code postal et ville	81000 ALBI - FRANCE	Société d'appartenance (facultatif)		
1 Nom	FREISS																																														
Prénoms	Bernard																																														
Adresse	Rue	178, Chemin de la Fosse																																													
	Code postal et ville	81100 CASTRES - FRANCE																																													
Société d'appartenance (facultatif)																																															
2 Nom	MARCIACQ																																														
Prénoms	Florence																																														
Adresse	Rue	Lagrelle																																													
	Code postal et ville	81600 BRENS - FRANCE																																													
Société d'appartenance (facultatif)																																															
3 Nom	LOCHARD																																														
Prénoms	Hubert																																														
Adresse	Rue	23, rue Marcel Pagnol																																													
	Code postal et ville	81000 ALBI - FRANCE																																													
Société d'appartenance (facultatif)																																															
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.																																															
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)																																															
